

APRESENTAÇÃO

A disciplina de Farmacologia propõe noções dos fatores modificadores da cinética e da dinâmica dos medicamentos de uso clínico e oferece informações relevantes sobre os principais grupos de medicamentos prescritos nas diferentes especialidades clínicas.

Este livro-texto tem como objetivo primordial proporcionar ao aluno conhecimentos fundamentais de Farmacologia, capacitando o estudante ao entendimento do paciente que faz uso de medicamentos, bem como da relação entre benefício e desvantagem no tratamento das diferentes patologias. Também serão apresentadas noções sobre os diferentes grupos farmacológicos usados na terapêutica medicamentosa.

O aluno, ao final do curso, deverá estar apto a discorrer sobre farmacocinética, mecanismos de ação, usos terapêuticos, efeitos colaterais, toxicidade e interações medicamentosas, além de estar ciente do mau uso ou do abuso de medicamentos. Assim, o aluno deverá ter condições de orientar, de maneira consciente e correta, a utilização de medicamentos, dialogando com a comunidade e com outros profissionais da área da saúde. Aliás, o conhecimento técnico sobre os fármacos, sua ação, atuação e reações que podem ocasionar deve ser detido por todos os profissionais da saúde, que são aqueles que estão em contato direto com o paciente.

A Farmacologia estuda as interações que a droga (fármaco) tem com os sistemas biológicos em toda a extensão do corpo humano. Dessa forma, o conhecimento farmacológico irá ajudar o aluno a compreender o funcionamento dos fármacos, as reações adversas possíveis e a terapia farmacológica correta. O objetivo aqui é estabelecer os conhecimentos fundamentais acerca do comportamento geral de ação dos fármacos no organismo e desenvolver a capacidade de planejamento terapêutico racional.

O profissional de enfermagem tem a função de preparar e administrar os medicamentos para o paciente, identificar e comunicar possíveis reações adversas e problemas relacionados aos medicamentos (lote, validade ou medicamentos em mau estado de conservação). A responsabilidade por administrar medicamentos ao paciente é uma importante tarefa do enfermeiro; por isso, ele deve ter um conhecimento profundo sobre temas como: a ação da droga no organismo; a dose e os fatores que podem interferir na sua ação; as vias pelas quais as substâncias podem ser administradas; a farmacocinética da droga (absorção e eliminação). Em razão de todas essas tarefas e responsabilidades, o enfermeiro tem um papel de grande importância para a eficácia do tratamento farmacológico do paciente.

INTRODUÇÃO

A Farmacologia é sem dúvida uma das principais ferramentas para profissionais da área de saúde, ou, em sentido mais amplo, para todos os profissionais que necessitam ou trabalham diretamente e indiretamente com medicamentos. A compreensão do modo pelo qual os fármacos agem no organismo é de fundamental

importância para o melhor emprego dos medicamentos. Em sua fundamentação, a Farmacologia compreende: entendimento histórico, propriedades físico-químicas, composição, bioquímica, efeitos fisiológicos, mecanismo de ação, absorção, distribuição, eliminação e terapêutica, todos relacionados a substâncias químicas que alteram a função normal de um organismo.

A Farmacologia é dividida em Farmacocinética e Farmacodinâmica. A Farmacocinética estuda a correlação do organismo com o fármaco, ou seja, em qual ponto ocorre sua absorção, quais os locais em que o fármaco se acumula no organismo, qual a rota de biotransformação e onde ocorre a sua eliminação. A Farmacocinética é muito aplicada para determinação adequada da posologia, interpretação de resposta inesperada (ou ausência de efeito), melhor compreensão da ação dos fármacos, além de seu uso racional. De forma simplificada, a Farmacocinética preocupa-se em entender como os fármacos se alteram no organismo. Já a Farmacodinâmica estuda a correlação do fármaco com o organismo, ou seja, quais processos fisiológicos são afetados pela ação da droga. Com isso, pode-se afirmar que os focos da Farmacodinâmica são: local e mecanismo de ação, relação entre concentração e magnitude do efeito, variação de efeitos e respostas.

A compreensão das ações dos fármacos no organismo é fundamental para o planejamento clínico da terapêutica. O conhecimento da Farmacologia está alicerçado em diversos conceitos, e seu entendimento facilitará a compreensão dessa ciência. A seguir, tem-se algumas definições fundamentais para o melhor aproveitamento deste livro-texto.

- **Fármaco:** substância química capaz de provocar algum efeito terapêutico no organismo.
- **Medicamento:** produto tecnicamente elaborado que contém um ou mais fármacos. Os outros componentes do medicamento recebem a denominação de excipientes, os quais podem ter as mais variadas funções, como melhorar o sabor, o odor e até mesmo atuar como conservantes. Vale lembrar que, do ponto de vista terapêutico, o excipiente é inerte, não devendo também interagir com o fármaco. Os medicamentos podem ser classificados em: magistrais (medicamentos manipulados e com receita médica), oficiais (produtos industrializados) e officinais (medicamentos manipulados e que seguem a farmacopeia).
- **Remédio:** qualquer tratamento que traga benefício para a saúde do paciente; o conceito de remédio é bem mais amplo, envolvendo até mesmo a definição de medicamento.
- **Dose:** quantidade de fármaco capaz de provocar alterações no organismo. Essa dose pode ser eficaz (DE), letal (DL), de ataque (DA) ou de manutenção (DM). A DE é a dose capaz de produzir o efeito terapêutico desejado, podendo ser classificada em mínima eficaz e máxima tolerada. A DL, por sua vez, é a dose capaz de causar mortalidade. Em ambos os casos (DE e DL), a eficácia pode ser determinada em porcentagem, de forma que DE_{50} representa a dose eficaz em 50% dos tecidos ou pacientes.

- Índice terapêutico: relação entre a DL_{50} e a DE_{50} , pode ser um indicativo da segurança do fármaco.
- Janela terapêutica: faixa entre as doses mínima eficaz e máxima eficaz sem produzir efeitos tóxicos.
- Posologia: é a dose que deve ser administrada e sua frequência de administração.
- Forma farmacêutica: forma de apresentação do medicamento (por exemplo, comprimidos, cápsulas e xaropes).
- Pró-fármaco: fármaco que necessita ser ativado no organismo para ação terapêutica.
- Interação medicamentosa: consequência da interação de dois fármacos, podendo, como resultado, ocorrer o aumento ou a atenuação do efeito farmacológico dos fármacos envolvidos.
- Efeito indesejado: efeito provocado pela ação do fármaco, no organismo, diferente do idealizado. Pode ser classificado em previsível e imprevisível. Os efeitos previsíveis são decorrentes da toxicidade por alta dosagem, efeito secundário (reação provocada pelo efeito do fármaco em um local de ação diferente do previsto), efeito colateral e interações medicamentosas. Por sua vez, os efeitos imprevisíveis podem ser classificados em idiossincrático, alérgico e por intolerância.

Unidade I

1 VISÃO GERAL DA FARMACOLOGIA E DAS FORMAS FARMACÊUTICAS

A Farmacologia é a ciência que estuda os fármacos e os medicamentos, avaliando os riscos e benefícios relacionados ao seu uso. As drogas e os medicamentos são usados há anos como recurso para combater diversas doenças e, assim, manter e

restaurar a saúde, uma necessidade básica do ser humano. As formas farmacêuticas são aquelas em que os medicamentos podem estar disponíveis para o uso; isto é importante, pois a maioria dos fármacos não pode ser administrada de forma direta aos pacientes.

1.1 Breve histórico da Farmacologia

As enfermidades sempre acompanharam a vida humana e sempre despertaram curiosidade e misticismo nas pessoas. Tais doenças eram atribuídas a demônios e maus espíritos, e as pessoas sempre procuravam formas de amenizar essas situações patológicas. A base do tratamento era o uso de drogas de origem animal e vegetal (nesse caso, principalmente plantas malcheirosas). Os primeiros registros escritos na China e no Egito sobre o assunto citam muitos tipos de remédios, incluindo alguns que ainda hoje são reconhecidos como drogas úteis para diversos tratamentos, como é o caso do ginseng.

Por volta do final do século XVII, a observação e a experimentação começaram a substituir a teorização em Medicina, seguindo o exemplo das Ciências Físicas. Quando o valor desses métodos no estudo das doenças tornou-se claro, os médicos na Grã-Bretanha e em outras regiões da Europa passaram a aplicá-los aos efeitos de medicamentos tradicionais utilizados em sua própria prática clínica. Assim, a matéria médica - isto é, a ciência da preparação e do uso clínico de medicamentos - começou a desenvolver-se como precursora da Farmacologia.

No final do século XVIII e início do século XIX, François Magendie e seu aluno Claude Bernard começam a desenvolver métodos de Fisiologia e Farmacologia experimentais em animais. Baseado no princípio de prova e contraprova, Claude Bernard tentou trabalhar deixando o enfoque da pesquisa o mais restrito possível.

No final do século XIX e início do século XX surgiram pesquisas de base para o entendimento da atuação dos medicamentos nos tecidos e órgãos. Em seus primórdios, antes do advento da Química Orgânica Sintética, a Farmacologia ocupava-se exclusivamente da compreensão dos efeitos das substâncias naturais, principalmente extratos vegetais. Somente com o avanço das técnicas de Química Orgânica pôde-se identificar e purificar as estruturas químicas das drogas vegetais usadas na época.

Entre 1803 e 1920, o estudo das drogas deu um grande salto com a descoberta dos alcaloides, e, em 1930, a Medicina já utilizava drogas, em sua maioria, de origem animal, vegetal e mineral. Em 1940, pesquisadores identificaram mais de 6 mil antibióticos, ao descobrirem que determinados

fungos e outros micro-organismos eram capazes de produzir substâncias que inibiam processos vitais de agressores do organismo humano. Novas tecnologias de síntese, caracterização e planejamento de novas moléculas possibilitaram o aparecimento de fármacos cada vez mais aprimorados, mais específicos e com menos efeitos

adversos.

A exemplo de outras disciplinas médicas, as fronteiras da Farmacologia não estão claramente definidas, tampouco são constantes. Com o surgimento da Biotecnologia, da Genética e da Nanotecnologia, novas mudanças estão por vir, tornando o campo da Farmacologia ainda mais dinâmico.

Observação

A Farmacologia, como vimos, é a ciência que estuda como as substâncias químicas interagem com os sistemas biológicos. Seu nome vem dos termos gregos *pharmakon* (em português, droga) e *logos* (em português, ciência).

1.2 Conceitos da divisão da Farmacologia

A Farmacologia pode ser dividida em Farmacologia Geral, Farmacologia Aplicada, Farmacodinâmica, Farmacocinética, Farmacotécnica, Farmacognosia, Farmacoterapia, Farmacologia Clínica e Toxicologia.

- Farmacologia Geral: estuda os conceitos básicos e comuns a todos os grupos de drogas.
- Farmacologia Aplicada: estuda os fármacos reunidos em grupos de ação farmacológica similar.
- Farmacodinâmica: estuda local de ação, mecanismo de ação, ações e efeitos, efeitos terapêuticos e efeitos tóxicos de uma droga.
- Farmacocinética: dedica-se aos estudos sobre vias de administração, absorção, distribuição, metabolismo e excreção de uma droga; os caminhos percorridos por um medicamento no corpo do animal.
- Farmacotécnica: trata-se da preparação das formas farmacêuticas sob as quais os medicamentos são administrados (cápsulas, comprimidos, suspensões etc.). Estuda também sua purificação e conservação, visando a um melhor aproveitamento do medicamento no organismo do animal.
- Farmacognosia: estuda a origem, as características, a estrutura e a composição química das drogas no seu estado natural, sob a forma de órgãos ou organismos vegetais e animais, assim como seus extratos.
- Farmacoterapia: trata da orientação de uso dos medicamentos para prevenção, tratamento e diagnósticos das enfermidades.
- Farmacologia Clínica: preocupa-se com os padrões de eficácia e segurança da administração de medicamentos aos animais, comparando informações obtidas em animais saudáveis com as obtidas em animais doentes.
- Toxicologia: área próxima da Farmacologia; é a ciência que estuda os agentes tóxicos.

1.3 Formas farmacêuticas

São as formas físicas de apresentação do medicamento, podendo ser classificadas em sólidas, líquidas e semissólidas. Essas formas podem ser administradas por via oral, parenteral, retal, vaginal, oftálmica, aérea, auricular ou percutânea. As formas sólidas podem ser agrupadas em comprimidos, drágeas, cápsulas, supositórios e óvulos.

Normalmente, as drogas não são administradas aos pacientes no seu estado puro ou natural, mas como parte de uma formulação – ao lado de uma ou mais substâncias não Medicinais que desempenham várias funções farmacêuticas. Esses adjuvantes farmacêuticos têm a função de suspender, diluir, solubilizar, preservar, espessar, estabilizar, emulsionar, colorir e melhorar o sabor da mistura final.

1.3.1 Formas farmacêuticas sólidas

A seguir são discriminados os diferentes tipos de formas farmacêuticas sólidas.

- Cápsulas: armazenamento de uma ou mais substâncias químicas em recipientes de gelatina que podem ser moles (armazenando líquidos, semissólidos e sólidos) ou duros (armazenando sólidos). Há casos específicos em que a cápsula pode ser aberta, e a substância, administrada na forma de pó, porém isso só poderá ser feito com indicação médica e orientação do farmacêutico; em geral, não se pode abrir, quebrar ou triturar as cápsulas, pois o medicamento pode perder seu efeito.
- Comprimidos: compressão de uma ou mais substâncias químicas na forma de pó ou grânulo. Há quatro tipos de comprimidos.
 - Comprimidos de revestimento entérico: revestidos por um produto que garante sua passagem íntegra pelo estômago, chegando em perfeito estado ao intestino, onde irá se dissolver e iniciar sua ação. O revestimento é necessário para os casos em que os medicamentos, quando em contato com o líquido ácido do estômago, são destruídos e perdem imediatamente sua ação terapêutica, mas pode ser utilizado também em casos de medicamentos que agredem a parede do estômago.
 - Comprimidos sublinguais: são colocados, obrigatoriamente, embaixo da língua e se dissolvem com auxílio da saliva, sendo absorvidos na própria boca. Costumam ser usados no caso de medicamentos que, em contato com o líquido ácido do estômago, são destruídos e perdem imediatamente sua ação terapêutica, mas também são adequados no caso de substâncias que são pouco absorvidas pelo intestino.
 - Comprimidos efervescentes: preparados com uma ou mais substâncias químicas associadas a alguns sais que liberam gases quando em contato

com a água. Esse mecanismo facilita a desintegração e a dissolução do comprimido, para, então, ser absorvido.

— Comprimidos mastigáveis: preparados para terem a sua desintegração facilitada pela mastigação. Depois de mastigados, eles são engolidos, para, então, serem dissolvidos e absorvidos.

- Drágeas: comprimidos revestidos com açúcares. Melhoram a deglutição, a aparência física e mascaram o sabor do medicamento.
- Preparações extemporâneas: pós liofilizados ou grânulos, podem ser solúveis, resultando em soluções, ou insolúveis, resultando em suspensões. São preparações para substâncias que não são estáveis na presença da água (degradando-se facilmente depois de um curto tempo de contato). Assim, é necessário que as substâncias sejam acrescentadas à água filtrada ou fervida somente no momento da administração, para se fazer a solução ou suspensão. Geralmente, esses produtos devem ser utilizados por um período máximo de 14 dias após sua preparação (quando armazenado em geladeira; se armazenado em temperatura ambiente esse período cairá para 7 dias). Se não utilizado por completo dentro desse período e nessas condições, o que restar no frasco deverá ser descartado. Ter atenção, pois há produtos com especificações diferentes.

1.3.2 Formas farmacêuticas líquidas

Os diferentes tipos de formas farmacêuticas líquidas são detalhados a seguir.

- Soluções: preparações líquidas homogêneas que contêm uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em solvente adequado ou em uma mistura de solventes mutuamente miscíveis. Em relação ao seu uso, uma solução farmacêutica pode ser classificada como oral, tópica, oftálmica, otológica, nasal e injetável.
 - Soluções orais: vantajosas em relação às cápsulas e aos comprimidos em razão de sua rapidez de absorção e facilidade de deglutição, principalmente em idosos e crianças.
 - Soluções tópicas: preparações que devem ser administradas sobre a superfície da pele ou do couro cabeludo.
 - Soluções oftálmicas: formas farmacêuticas líquidas estéreis para administração nos olhos, são utilizadas para lubrificação ocular, descongestionamentos, alergias, infecções, inflamações ou controle de algumas doenças, como glaucoma.
 - Soluções otológicas: formas farmacêuticas destinadas para aplicação no canal auditivo, utilizadas para remoção do cerúmen, infecções e inflamações.

- Soluções nasais: destinadas ao tratamento local ou sistêmico, devem ser pingadas ou instiladas na cavidade nasal.
- Soluções injetáveis: soluções administradas pela via parenteral (injeções). São utilizadas em situações nas quais se precisa de uma resposta rápida, e seu uso requer cuidados de aplicação e assepsia.
- Colírios: formas farmacêuticas líquidas estéreis para administração nos olhos. Utilizados para lubrificação ocular, descongestionamento, alergias, infecções, inflamações ou controle de algumas doenças, como glaucoma.
- Elixires: soluções hidroalcoólicas de sabor agradável e adocicado, apresentando teor alcoólico na faixa de 20% a 50%.
- Colutórios: soluções destinadas à aplicação bucal para agir sobre as gengivas e as mucosas da boca e da garganta (não devem ser engolidas).
- Xaropes: preparações farmacêuticas que contêm açúcar, como a sacarose, e podem conter substâncias flavorizantes/aromatizantes (como morango ou framboesa).
- Enemas: preparações líquidas destinadas à aplicação retal com finalidade laxativa ou para fins de diagnóstico.
- Edulitos: formas farmacêuticas líquidas para uso oral isentas de sacarose, também conhecidas popularmente como “xaropes sem açúcar” ou “xaropes para diabéticos” (o açúcar geralmente é substituído por aspartame ou sacarina sódica).
- Suspensões: formas farmacêuticas líquidas que contêm partículas sólidas dispersas em um veículo líquido no qual as partículas não são solúveis; quando em repouso as partículas se depositam no fundo do frasco. Antes da administração, o frasco com a suspensão deve ser bem agitado para que as partículas se misturem no líquido. A suspensão pode vir pronta de fábrica ou pode trazer apenas o frasco com o pó e as instruções para sua preparação; neste caso, é chamada de suspensão extemporânea.
- Loções: formas farmacêuticas líquidas, perfumadas ou não, utilizadas no tratamento externo da pele ou no couro cabeludo.
- Emulsões: formas farmacêuticas líquidas com um ou mais princípios ativos que consistem em um sistema de duas fases que envolve pelo menos dois líquidos imiscíveis (que não se misturam) e nas quais um líquido é disperso na forma de pequenas gotas (fase interna ou dispersa) através de outro líquido (fase externa ou contínua). Normalmente são estabilizadas através de um ou mais agentes

emulsificantes e podem ser de uso interno ou externo.

- Tinturas: soluções alcoólicas ou hidroalcoólicas preparadas com materiais vegetais, minerais ou animais, destinadas à aplicação na superfície da pele ou ao uso sistêmico.
- Óleos Medicinais: preparações líquidas obtidas da mistura de princípios ativos com óleo. Podem ser de uso interno, como os óleos utilizados para fins laxativos, ou de uso externo, como os óleos para obter hidratação da superfície da pele (por exemplo, dependendo do tipo de princípio ativo, o óleo de girassol, que tem alto poder hidratante, previne a formação de cicatrizes, melhorando a aparência da pele).

1.3.3 Formas farmacêuticas semissólidas

Há diferentes tipos de formas farmacêuticas semissólidas; veja a seguir detalhes sobre cada uma delas.

- Pasta: forma farmacêutica semissólida contendo uma ou mais substâncias ativas destinadas a aplicação tópica. Geralmente contém alta concentração de materiais sólidos, em geral 25% de material sólido, que lhe confere elevada consistência.
- Gel: forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante.
- Creme: forma farmacêutica semissólida que consiste em uma emulsão formada por uma fase lipofílica e uma fase aquosa. Contém um ou mais princípios ativos dissolvidos ou dispersos em uma base apropriada e é utilizada normalmente para aplicação externa na pele ou nas mucosas.
- Pomada: preparação farmacêutica estável, semissólida, de consistência mole, destinada ao uso externo, constituída por um ou mais princípios ativos e por excipientes com características lipofílicas ou hidrofílicas. As pomadas devem ser plásticas e termorreversíveis, ou seja, passar pela pele através de massagem e, com o aumento da temperatura, ficar menos viscosas, permitindo ao princípio ativo atingir o local pretendido. Quanto à sua ação, de acordo com o grau de penetração e o excipiente utilizado, as pomadas são classificadas em:
 - epidérmicas: agem superficialmente na pele, e os excipientes usados são a

vaselina e o óleo mineral; — endodérmicas: agem mais profundamente, e o

excipiente é o óleo vegetal;

— hipodérmicas: são absorvidas e podem desencadear um efeito sistêmico; o excipiente é a lanolina.

- Emplastro: forma farmacêutica semissólida para aplicação externa, consiste em uma base adesiva contendo um ou mais princípios ativos distribuídos em uma camada uniforme num suporte apropriado feito de material sintético ou natural. Destinada a manter o princípio ativo em contato com a pele de tal forma que este seja absorvido lentamente, atua como protetor ou como agente queratolítico.
- Unguento: apresenta em sua formulação substâncias resinosas.
- Emulgel: são emulsões, tanto do tipo óleo/água como água/óleo, misturadas

com um agente gelificante. **1.4 Vias de administração**

A via de administração é, por vezes, determinada pelas propriedades químicas (solubilidade) dos fármacos e pela meta terapêutica (efeito rápido, tempo de ação e acesso). As principais vias de administração são a enteral, a parenteral e a tópica.

1.4.1 Enteral

A via enteral é dividida em oral (administração pela boca), sublingual (administração embaixo da língua) e retal (administração pelo ânus/reto).

- Via oral (VO): a administração de medicamentos por via oral é segura, e os usuários podem autoadministrar, sendo, portanto, conveniente e econômico. No entanto, a absorção pode ser limitada pelo pH e pela microbiota, os alimentos podem interferir e se faz necessária a colaboração do usuário. Cabe ressaltar que a medicação por via oral não é indicada para pacientes apresentando náuseas, vômitos, dificuldade de deglutição ou que estejam em jejum para cirurgia. Já para pessoas utilizando sonda nasogástrica (SNG) ou sonda nasoenteral (SNE), as medicações por VO devem ser administradas através do próprio aparelho: o medicamento deverá ser diluído em água e, antes e depois da administração, deve-se realizar a lavagem das sondas, evitando assim qualquer possibilidade de obstrução.



Figura 1 – Administração de medicamentos por via oral

- Via sublingual (SL): os medicamentos sublinguais seguem o mesmo procedimento empregado para os de via oral, com a única diferença de a medicação ser colocada sob a língua. Para isso, solicita-se que o usuário abra a boca, repouse a língua no palato e, a seguir, coloque o medicamento sob a língua (em comprimidos ou gotas); o usuário deve permanecer com o medicamento sob a língua até que ocorra sua absorção total. Essa via evita o efeito de primeira passagem (biotransformação), não há contato com a acidez do estômago e é de rápida absorção (efeito muito veloz). Não são todos os fármacos que podem ser administrados dessa maneira, e as doses não costumam ser muito elevadas. Essa via costuma ser utilizada em urgências, como acontece com as medicações para precordialgia e para hipertensão.

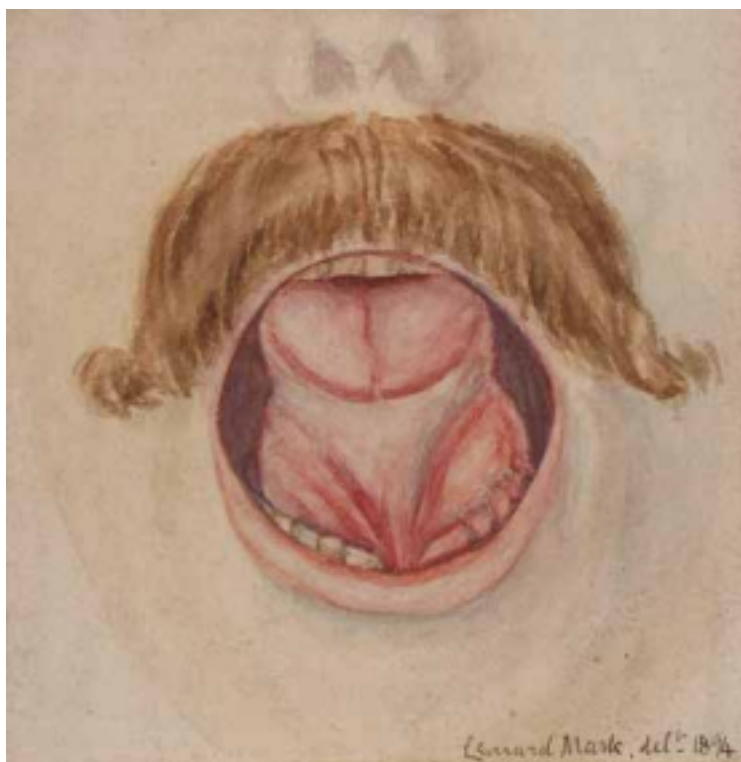


Figura 2 – Administração de medicamentos pela via sublingual

- Via retal (VR): muitos medicamentos que são administrados por via oral podem também ser administrados por via retal, em forma de supositório. São receitados quando a pessoa não pode tomar o medicamento por VO (como em situações de náuseas e vômitos, quando há impossibilidade de engolir ou restrições à ingestão, como ocorre após uma cirurgia). Pela via retal são aplicados também os enemas. As vantagens associadas a essa via são: evita-se parcialmente o efeito de primeira passagem, não ocorre contato com o ácido do estômago e há rápida absorção. Por outro lado, seu uso é limitado a apenas alguns tipos de fármacos e não é uma opção bem-aceita.

1.4.2 Parenteral

Essa via introduz o fármaco diretamente na circulação sistêmica, evitando barreiras orgânicas. É utilizada quando há limitação ou impedimento de uso pela via enteral ou quando os fármacos são instáveis no trato gastrointestinal. Para usuários inconscientes, é uma via bastante utilizada. Não apresenta efeito de primeira passagem e tem maior biodisponibilidade.

- Via intravenosa (IV): é a administração de medicamento diretamente na corrente sanguínea através de uma veia. A administração pode variar desde uma única dose até uma infusão contínua. Como o medicamento ou a solução é absorvidos imediatamente, a resposta do cliente também é imediata. A biodisponibilidade instantânea transforma a via IV na primeira opção para ministrar medicamentos durante uma emergência. Como a absorção pela corrente sanguínea é completa, grandes doses de substâncias podem ser fornecidas em fluxo contínuo. Contudo, tem limitações para alguns tipos de fármacos oleosos; as injeções em bolus podem causar toxicidade e requerem

assepsia.



Figura 3 – Administração de medicamentos pela via intravenosa

- Via intramuscular (IM): trata-se de uma via de absorção mais rápida que a subcutânea; o músculo pode ser usado como depósito da droga para absorção lenta, principalmente de drogas insolúveis. Por essa via não podem ser administradas drogas irritantes, e ela não comporta grandes volumes; por isso, deve-se estar atento à quantidade a ser administrada em cada músculo (é necessário que o profissional realize uma avaliação da área de aplicação, certificando-se do volume que esse local pode receber). Atenção: não esqueça que esse volume irá depender da massa muscular do paciente e que quanto menor a dose aplicada, menor o risco de possíveis complicações.



Figura 4 – Administração de medicamentos pela via intramuscular

- Via subcutânea (SC): na via subcutânea (ou hipodérmica) os medicamentos são administrados debaixo da pele, no tecido subcutâneo. Por essa via a absorção é lenta, ocorrendo através dos capilares, de forma contínua e segura. Costuma ser usada para administração de vacinas (antirrábica e antissarampo), anticoagulantes (heparina) e hipoglicemiantes (insulina). As regiões de injeção SC incluem as superiores externas dos braços, o abdômen (entre os rebordos costais e as cristas ilíacas), a parte anterior das coxas e a superior do dorso. Essa via não deve ser utilizada quando o cliente tem doença vascular oclusiva e má perfusão tecidual, pois a circulação periférica diminuída retarda a absorção

da medicação. Os locais de administração para essa via devem ser alternados com rigor, evitando iatrogenias, e o volume não deve exceder 1,0 ml.



Figura 5 – Administração de medicamentos pela via subcutânea

- Via intratecal (IT): a barreira hematoencefálica retarda ou impede a entrada dos fármacos no sistema nervoso central. Quando se desejam efeitos locais e rápidos, é necessário introduzir o fármaco diretamente no líquido cerebrospinal.

1.4.3 Via tópica e outras vias

Além da via tópica, existem as vias transdérmica e inalatória. Vejamos melhor cada uma delas.

- Via tópica: utiliza-se essa via quando os medicamentos são administrados diretamente no local de ação (peles ou mucosas). A absorção depende das condições do local de administração, bem como do modo de uso e da natureza do medicamento (veículo aquoso, oleoso ou alcoólico).



Figura 6 – Administração de medicamentos pela via tópica

- Transdérmica: essa via proporciona efeitos sistêmicos pela aplicação do fármaco

na pele, em geral por meio de adesivo cutâneo. A velocidade de absorção varia bastante de acordo com as características da pele.

- Inalatória: é a via que se estende desde a mucosa nasal até os pulmões. Pode ser utilizada para efeito local (descongestionante nasal ou medicamento para asma) ou sistêmico (anestesia inalatória) e tem a vantagem de permitir a administração do fármaco em pequenas doses e com rápida absorção. A administração pode ser na forma de gás, pequenas partículas líquidas (nebulização) ou partículas sólidas (pó inalatório). Essa via é bastante utilizada para problemas respiratórios, quando, utilizando a comunicação existente com os pulmões, a administração é feita pela boca. Como o medicamento está em forma de gás ou pó, em vez de ser engolido (como acontece com a comida), ele percorrerá o trajeto do ar da respiração, passando pela traqueia até chegar aos pulmões.

Lembrete

A medicação por via oral não é indicada em clientes apresentando náuseas, vômitos, dificuldade de deglutição, ou que estejam em jejum para cirurgia.

2 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

A Farmacocinética estuda o que o organismo faz com o fármaco, ao passo que a Farmacodinâmica descreve o que fármaco faz no organismo. Uma vez administrado por uma das várias vias disponíveis, a velocidade do início da ação, a intensidade do efeito e a duração da ação do fármaco são determinadas pelas quatro propriedades farmacocinéticas descritas a seguir.

- Absorção: local onde o fármaco será absorvido e de onde passará para a circulação sistêmica (plasma).
- Distribuição: refere-se à distribuição do fármaco por todo o organismo, considerando-se principalmente sua passagem do plasma para os tecidos.
- Biotransformação: são modificações químicas que os fármacos sofrem no organismo, sobretudo no fígado. Essas modificações visam a aumentar a velocidade de eliminação do fármaco.
- Eliminação: trata-se da passagem do fármaco ou de seus metabólitos (produto da biotransformação) de dentro do organismo para fora. As principais vias de eliminação são pelos rins (urina) ou pela vesícula biliar (bile e fezes).

As variáveis farmacocinéticas permitem ao clínico elaborar e otimizar os regimes terapêuticos, incluindo as decisões quanto a: via de administração de cada medicamento, dose, frequência de administração e duração de todo o tratamento.

2.1 Absorção

Consiste na transferência do fármaco de seu local de aplicação até a corrente circulatória. É um processo que influencia o início e a magnitude de efeito dos fármacos, atuando de forma determinante na escolha das vias de administração e das doses. Se um fármaco for inadequadamente absorvido, seus efeitos sistêmicos não ocorrerão.

A absorção depende do fluxo sanguíneo no sítio absorptivo, da extensão e espessura da superfície de absorção e das vias de administração escolhidas. Algumas situações fisiológicas (menstruação, puerpério) ou patológicas (edema, inflamação, ulceração) podem alterá-la.

Quadro 1 – Fatores que influenciam a absorção de fármacos

	Maior absorção	Menor absorção
	Maior	Menor
	Pequeno	Grande
	Lipossolubilidade ¹	Hidrossolubilidade
	Forma não ionizada	Forma ionizada
	Líquida ²	Sólida
	Grande ³	Pequena
	Ácidos fracos Bases fracas	Ácidos fracos Bases fracas
	Grande	Pequena
	Menor	Maior
	Grande ⁴	Pequena
	Menstruação Puerpério	—
	Inflamação Ulceração Queimaduras	Edema Choque

¹ A lipossolubilidade é intensificada com o uso de solventes orgânicos ou detergentes. ² As soluções aquosas são absorvidas mais rapidamente que as oleosas, e essas mais que as suspensões. ³ Sais sódicos ou potássicos de fármacos puros aumentam sua dissolução.

⁴ O fluxo sanguíneo pode ser aumentado por vasodilatadores, calor e massagem locais; já o uso de vasoconstritores diminui sua intensidade.

2.1.1 Transportes membranares

Dependendo das propriedades químicas, os fármacos podem ser absorvidos por difusão passiva, difusão facilitada ou transporte ativo.

- Difusão passiva: consiste na passagem das moléculas do local de maior concentração para o local de menor concentração, até estabelecer-se um equilíbrio. Costuma ser um processo lento, exceto quando o gradiente de concentração for muito elevado ou as distâncias percorridas forem curtas. A passagem de substâncias, através da membrana, dá-se em resposta ao gradiente de concentração, e a maioria dos fármacos tem acesso ao organismo por este mecanismo.
- Difusão facilitada: certas substâncias entram na célula a favor do gradiente de concentração e sem gasto energético, mas com uma velocidade maior do que a permitida pela difusão passiva. Isso ocorre, por exemplo, com a glicose, alguns aminoácidos e certas vitaminas. A velocidade da difusão facilitada não é proporcional à concentração da substância. Aumentando-se a concentração, atinge-se um ponto de saturação, a partir do qual a entrada obedece à difusão

simples, o que sugere a existência de uma molécula transportadora. Alguns fármacos são absorvidos por esse mecanismo.

- Transporte ativo: essa forma de passagem também requer proteínas transportadoras que estão inseridas nas membranas. Poucos fármacos são transportados dessa forma, somente aqueles que são semelhantes aos metabólitos de ocorrência natural. Esse transporte depende de energia e, portanto, dá-se contra o gradiente de concentração. Os sistemas de transporte ativo são seletivos e podem ser inibidos competitivamente por outras substâncias cotransportadas.

2.2 Distribuição

A distribuição dos fármacos é o processo pelo qual essas moléculas abandonam o leito vascular (plasma sanguíneo) e passam para o interstício (líquido extracelular) e para as células. Essa passagem depende principalmente do fluxo sanguíneo no local, da permeabilidade vascular, do volume do tecido-alvo, da afinidade do fármaco com as proteínas plasmáticas (principalmente albumina) e da hidrofobicidade do fármaco.

- Fluxo sanguíneo: a velocidade do sangue varia muito de tecido para tecido; isso ocorre em razão de uma distribuição desigual do débito cardíaco (por exemplo, o fluxo sanguíneo para fígado, cérebro e rins é maior que para a musculatura esquelética, e outros tecidos têm um fluxo sanguíneo menor ainda).

- Permeabilidade vascular: as estruturas dos capilares são diferentes entre os diversos tecidos. Por exemplo, os capilares hepáticos permitem uma maior passagem entre as moléculas presentes no plasma e o interstício, já os capilares do sistema nervoso central não permitem essa transferência de substâncias tão livremente; isso se deve à presença de células mais justapostas nos capilares do cérebro do que no fígado.
- Volume do tecido-alvo: o volume total do órgão (ou tecido) onde o fármaco agirá deve ser considerado, pois, em decorrência dessa medida, a quantidade de fármaco necessária pode variar.
- Ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas: os fármacos ligam-se às proteínas plasmáticas, e sua eficácia está diretamente associada ao grau em que ocorrem essas ligações. Quanto menor for a afinidade entre o fármaco e as proteínas plasmáticas, mais eficientemente o fármaco poderá transpor as membranas celulares ou se difundir. As proteínas com que os fármacos mais têm afinidade são albumina, lipoproteína, glicoproteína e globulina. Um fármaco existe no sangue em duas formas: ligado e não ligado às proteínas. Se a ligação à proteína for reversível, então um equilíbrio químico irá existir entre os estados ligado e não ligado, tal que:



Notavelmente, é a fração não ligada (ou livre) que exibe efeitos farmacológicos e que pode ser metabolizada e/ou excretada. Por exemplo, a “fração ligante” do anticoagulante varfarina é

de 97%; isso significa que 97% de toda varfarina presente no sangue está ligada a proteínas plasmáticas; os 3% restantes (fração não ligada) corresponde à que está realmente ativa e pode ser excretada. A ligação às proteínas pode influenciar a meia-vida do fármaco no organismo. A porção ligada pode atuar como um reservatório ou depósito do qual o fármaco é lentamente liberado na forma não ligada. Como a forma não ligada está sendo metabolizada e/ou excretada, a fração ligada será liberada a fim de que se mantenha o equilíbrio.

- Hidrofobicidade do fármaco: a natureza química do fármaco influencia fortemente sua capacidade de atravessar membranas celulares. Os fármacos hidrofóbicos (que têm afinidade com porções lipídicas) movem-se mais facilmente através das membranas, podendo difundir-se por membranas ou porções lipídicas no organismo.

2.2.1 Volume de distribuição

Volume hipotético de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco (Q) no organismo, na mesma concentração presente no plasma (Cp). Apesar de o

volume de distribuição não ter sentido fisiológico ou físico, é útil para descrever a relação entre a quantidade de fármaco no corpo inteiro e a quantidade existente no plasma. Após a entrada no organismo, o fármaco tem o potencial de distribuir-se em quaisquer dos três compartimentos funcionalmente distintos de água do organismo ou ficar sequestrado em um sítio celular.

- Compartimento plasmático: em casos nos quais o fármaco tem alto peso molecular ou alta ligação a proteínas plasmáticas, o fármaco fica confinado ao compartimento plasmático (vascular). Em consequência, a droga distribui-se em um volume (o plasma) que representa cerca de 6% do peso corporal (ou seja, em média 4 litros para um indivíduo de 70 kg).
- Líquido intersticial: no caso de ter baixo peso molecular e ser de natureza hidrofílica, o fármaco pode movimentar-se por meio das fendas do endotélio para o líquido intersticial, entretanto não consegue atravessar as membranas celulares e penetrar na fase aquosa intracelular. Assim, esse tipo de fármaco distribui-se em um volume formado pela água plasmática mais o líquido intersticial, cuja soma constitui o líquido extracelular. Esse volume é cerca de 20% do peso corporal (aproximadamente 14 litros em um indivíduo de 70 kg).
- Água total do organismo: quando o fármaco tem baixo peso molecular e é lipossolúvel, o fármaco pode ir não somente para o interstício (através das fenestras do endotélio), mas também para o líquido intracelular (através das membranas plasmáticas). Assim, o fármaco distribui-se em um volume de cerca de 60% do peso corporal (em média, 42 litros em um indivíduo de 70 kg).

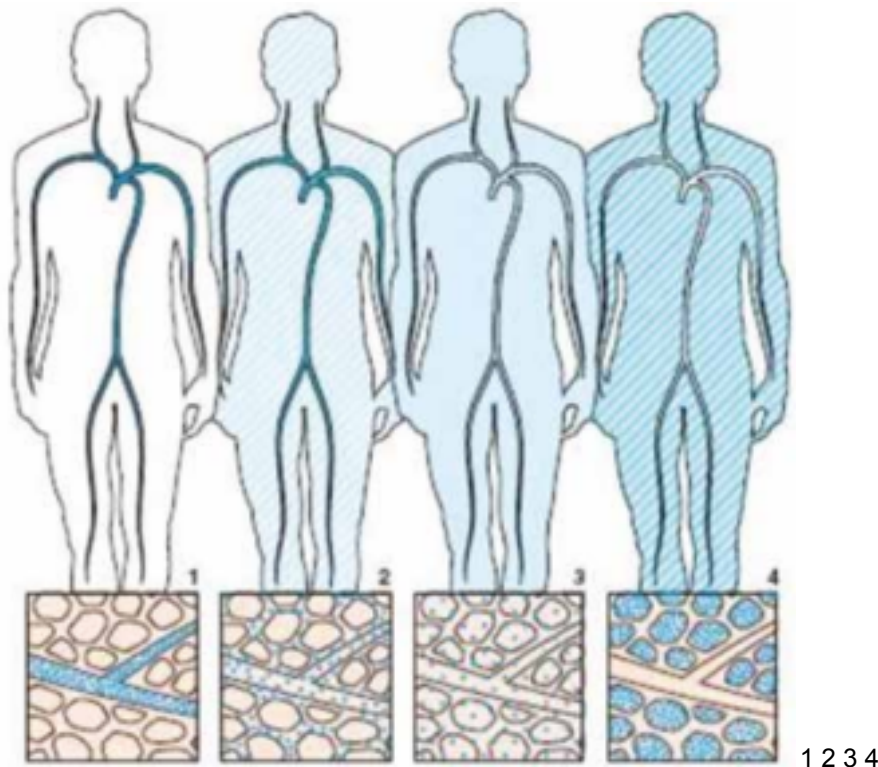


Figura 7 – Distribuição do fármaco pelos diferentes compartimentos hídricos do organismo ao longo do tempo. 1 – Distribuição sanguínea; 2 – Distribuição intersticial e sanguínea; 3 – Distribuição celular, intersticial e sanguínea; 4 – Distribuição celular

2.2.2 Volume de distribuição aparente (V_d)

Um fármaco não se associa a um compartimento apenas, tendo uma distribuição mais uniforme por todos os compartimentos hídricos. Por isso, o volume no qual o fármaco se distribui é denominado **volume de distribuição aparente**. O V_d é uma variável farmacocinética bastante útil para calcular a dose de carga de um fármaco.

$$V_d = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

Figura 8 – Volume de distribuição aparente

Na fórmula, C_0 representa a concentração inicial de fármaco infundido.

2.3 Biotransformação

Como dito anteriormente, o fígado é o ponto principal de biotransformação de fármacos. Embora a biotransformação classicamente efetue a inativação de fármacos, alguns metabólitos são farmacologicamente ativos e, às vezes, muito mais que o composto original. Uma substância inativa ou fracamente ativa que tenha um metabólito ativo é denominada **pró-fármaco**, em especial se projetada para liberar a porção ativa de modo mais efetivo.

Os fármacos podem ser biotransformados por oxidação, redução, hidrólise, hidratação, conjugação, condensação ou isomerização; no entanto, qualquer que seja o processo, o objetivo é facilitar sua excreção. As enzimas envolvidas na biotransformação encontram-se em muitos tecidos, mas, em geral, concentram-se no fígado.

Os índices de biotransformação de fármacos variam entre os pacientes: alguns metabolizam um fármaco tão rapidamente que não se torna possível atingir as concentrações sanguínea e tecidual terapeuticamente efetivas; em outros, a biotransformação pode ser tão lenta que as doses usuais desencadeiam efeitos tóxicos. Os índices individuais de biotransformação de fármacos são influenciados por fatores genéticos, doenças coexistentes (em particular, hepatopatias crônicas e insuficiência cardíaca avançada) e interações de fármacos (em especial os que envolvem indução ou inibição de biotransformação).

Para muitos fármacos, a biotransformação ocorre em duas fases. As reações da fase I envolvem a formação de um grupo funcional novo ou modificado ou uma clivagem (oxidação, redução e hidrólise); essas reações não são sintéticas. As reações da fase II envolvem a conjugação com substância endógena (por exemplo, ácido glicurônico, sulfato e glicina); essas reações são sintéticas. Os metabólitos formados nas reações sintéticas são mais polares e mais prontamente excretados pelos rins (na urina) e pelo fígado (na bile) que aqueles formados por reações não sintéticas. Alguns fármacos são submetidos apenas às reações das fases I ou II, assim o número de fases reflete a classificação funcional em vez da sequencial.

Cabe destacar que o sistema enzimático mais importante da fase I da biotransformação é o citocromo P-450 (CYP450), uma superfamília microssômica de isoenzimas que catalisam a oxidação de muitos fármacos. As enzimas do citocromo P-450 podem ser induzidas ou inibidas por muitos fármacos e substâncias, o que ajuda a explicar muitas interações em que um fármaco exacerba a toxicidade ou reduz o efeito terapêutico do outro.

2.3.1 Efeito de primeira passagem

Um fármaco absorvido pelo trato gastrointestinal é difundido pelo sistema porta-hepático antes de alcançar a circulação sistêmica. Se o fármaco for rapidamente biotransformado no fígado durante essa passagem inicial, a quantidade inalterada que chega à circulação sistêmica diminuirá.

Lembrete

Metabolismo de primeira passagem é um fenômeno no qual a concentração do fármaco é significativamente reduzida pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica.

2.4 Biodisponibilidade

Trata-se da porção do fármaco que chega efetivamente à circulação sistêmica. A determinação desse parâmetro farmacocinético tem um importante papel no cálculo da dosagem de fármaco para as vias de administração não intravenosas.

A biodisponibilidade é determinada pela comparação das concentrações plasmáticas de um fármaco após a administração intravenosa e por outra via a ser comparada. Quando o fármaco é administrado por via oral, somente parte da dose chega à circulação sistêmica. Após a obtenção desses valores, faz-se um gráfico da concentração plasmática do fármaco pelo tempo, em que a área sob a curva (ASC) reflete a extensão da absorção do fármaco, como indicado na figura a seguir.

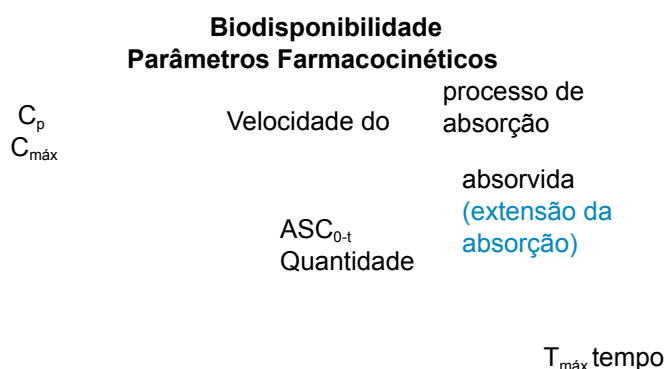


Figura 9 – Gráfico da biodisponibilidade de um fármaco. C_p – concentração no plasma, $C_{m\acute{a}x}$ – concentração máxima do fármaco no plasma, $T_{m\acute{a}x}$ – tempo necessário para se chegar à concentração máxima de fármaco no plasma, ASC – área sob a curva

2.5 Eliminação

A excreção pode ser definida como a passagem do fármaco da circulação sanguínea para o meio externo, sendo, então, removido de nosso organismo. A eliminação de fármacos requer que a substância seja suficientemente hidrofílica para uma excreção eficiente. A eliminação ocorre por numerosas vias, sendo a mais importante por meio dos rins, na urina.

As características físico-químicas de um fármaco, como a solubilidade e o pH, interferem diretamente em seu comportamento no organismo. Fármacos com característica lipossolúvel tendem a sofrer melhor absorção, enquanto os hidrossolúveis são facilmente excretados. Em um meio com pH igual ao seu, o fármaco tende a ser absorvido melhor; porém, ao encontrar um meio com pH diferente, tende a sofrer ionização, tornando-se hidrossolúvel e aumentando sua taxa de eliminação. Muitos fármacos são ácidos ou bases fracos, sendo, portanto,

lipossolúveis e de difícil eliminação. Para que ocorra a excreção, tais compostos sofrerão biotransformação ou conjugação com substâncias polares (hidrossolúveis), favorecendo a eliminação.

Os fármacos podem ser eliminados em sua forma inalterada (forma original), inativa (metabólitos polares obtidos durante a biotransformação) ou polar e hidrossolúvel (composto parenteral). No sistema circulatório, esses fármacos se apresentam ligados às proteínas plasmáticas ou podem circular livremente (não ligados).

Na excreção renal, temos três importantes e distintos processos fisiológicos, conhecidos como filtração glomerular, reabsorção tubular passiva e secreção tubular ativa. Durante a filtração, as drogas que não estiverem ligadas às proteínas plasmáticas sofrerão passagem para dentro dos túbulos renais, através de poros presentes nos glomérulos. Nos túbulos renais dos néfrons, as drogas ainda podem sofrer reabsorção passiva e voltar para a corrente sanguínea, envolvendo transportadores de membrana presentes nas células epiteliais renais. Nesse processo, moléculas de ácidos e bases fracas não ionizadas sofrem reabsorção, ao passo que as moléculas no estado ionizado são passíveis de eliminação. Essa característica pode ser utilizada no manejo de drogas, diante de uma intoxicação, modificando o pH do meio para facilitar a excreção do fármaco em excesso no organismo.

Já durante a secreção, algumas poucas substâncias, como ácidos e bases orgânicas, são secretadas do sangue capilar peritubular para o líquido tubular (espaço de Bowman) e, assim como na reabsorção, a secreção envolve transportadores de membrana. Com isso, tanto a filtração como a secreção oferecem mecanismos para que ocorra a excreção de substâncias através da urina.

A excreção biliar envolve principalmente a eliminação de fármacos que não sofreram absorção (via oral) e de metabólitos excretados na bile ou, ainda, secretados diretamente para o trato intestinal e que não foram reabsorvidos, sendo eliminados nas fezes.

2.5.1 Meia-vida dos fármacos

O tempo de eliminação do fármaco (ou seja, o tempo que o medicamento levará para ser excretado pelo organismo) dependerá das características próprias da substância. A meia-vida é determinada como o tempo necessário para que a concentração de um fármaco no organismo, após ter entrado em contato com a corrente sanguínea, seja reduzida à metade. De acordo com esse parâmetro, devemos também considerar o tempo que o fármaco leva para alcançar a circulação sanguínea (ou seja, ser absorvido), para só então estimar o real tempo de eliminação do composto do nosso organismo. Com isso, podemos entender que fármacos administrados por via endovenosa (que, portanto, não sofrem a etapa de absorção) terão como cálculo somente o tempo de meia-vida. Vale lembrar que pacientes com

funções renal e hepática prejudicadas podem ter um aumento no tempo de meia-vida, em razão do comprometimento da atividade metabólica.

2.5.2 Esquema e otimização de dosagens

Durante o tratamento farmacológico há duas maneiras de administrar um fármaco: por infusão contínua ou em intervalos de tempos e dosagens. O princípio norteador para a escolha deve ser a rapidez para se estabelecer o estado de equilíbrio do fármaco (velocidade de administração é igual a velocidade de eliminação).

- Regime de infusão contínua: o tratamento consiste em uma única administração do fármaco. Mais comumente, o tratamento consiste na administração continuada de um fármaco, seja como uma infusão IV ou um esquema de doses fixas e intervalos fixos por VO, até alcançar o estado de equilíbrio.
- Regime de dose fixa/intervalo de tempo fixo: a administração de um fármaco por doses fixas é mais conveniente, porém pode levar a flutuações tempo-dependentes nos níveis de fármacos circulantes.

Saiba mais

Para aprofundar seu conhecimento no assunto, consulte a obra Farmacologia Ilustrada, de Harvey e Champe:

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. Farmacologia ilustrada. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

3 PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS

A Farmacodinâmica é o estudo das alterações bioquímicas ou fisiológicas causadas no organismo pelos fármacos. A interação, em grau celular, envolvendo um medicamento e certos componentes celulares (proteínas, enzimas ou receptores-alvo) representa a ação do fármaco. A resposta decorrente dessa ação é o efeito do medicamento.

3.1 Mecanismos de ação dos fármacos

Na Farmacologia, a expressão **mecanismo de ação** refere-se à interação bioquímica específica através da qual uma substância medicamentosa produz o seu efeito farmacológico. Um mecanismo de ação inclui habitualmente a identificação dos alvos moleculares específicos aos quais o fármaco se liga, como uma enzima ou um receptor (os fármacos possuem afinidade específica com os receptores devido a sua estrutura química peculiar); os fármacos que não se ligam aos receptores e que produzem o seu efeito terapêutico correspondente agem simplesmente interagindo

com propriedades químicas ou físicas do organismo; exemplos comuns de fármacos que funcionam dessa forma são antiácidos e laxantes. Ainda, o mecanismo de ação descreve alterações funcionais ou anatômicas, em grau celular, resultantes da exposição de um organismo ao fármaco.

Elucidar o mecanismo de ação de novos medicamentos e medicamentos já em uso é importante por várias razões. Veja algumas delas a seguir.

- No caso do desenvolvimento de fármacos antibióticos, o mecanismo de ação permite prever problemas relacionados com a segurança clínica.
- Ao conhecer o local de interação envolvendo o fármaco e um receptor, novos fármacos podem ser criados, produzindo os mesmos efeitos terapêuticos (na verdade, este método é usado para criar novos fármacos).
- Pode ajudar na identificação de quais pacientes são mais propensos a responder ao tratamento.
- Pode permitir um melhor ajuste de dosagem, pois os efeitos do fármaco podem ser monitorizados no usuário (a dosagem de estatinas, por exemplo, é normalmente determinada medindo-se os níveis de colesterol no sangue do paciente).
- Permite que os fármacos sejam combinados de tal modo que a probabilidade de surgir resistência a eles seja reduzida.
- Possibilita que outras indicações para o medicamento sejam identificadas.

O local de ligação do fármaco ao organismo é muito variado e, por isso, suas moléculas-alvo podem ser: enzimas, receptores, canais iônicos, moléculas transportadoras, entre outros.

3.2 Alvos de ação dos fármacos

A expressão **alvo biológico** é frequentemente utilizada na investigação farmacêutica para descrever a proteína nativa no organismo cuja atividade será modificada por um fármaco (resultando num efeito específico, que pode ser um efeito terapêutico desejável ou um efeito adverso indesejado). Nesse contexto, o alvo biológico é frequentemente referido como um alvo de fármaco.

3.2.1 Enzimas

As enzimas são catalisadores biológicos macromoleculares, pois aceleram ou catalisam reações químicas. As moléculas sobre as quais as enzimas podem agir no início do processo são chamadas de **substratos**; o resultado da ação da enzima sobre essas moléculas são os chamados **produtos**.

Quase todos os processos metabólicos na célula necessitam de enzimas para ocorrer em taxas suficientemente rápidas de forma a sustentar a vida. O conjunto de enzimas presente numa célula determina quais vias metabólicas ocorrem nela. As enzimas são conhecidas por catalisar mais de 5.000 tipos de reações bioquímicas, por isso, essas moléculas são excelentes alvos biológicos para ação dos fármacos.

3.2.2 Canais iônicos e transportadores

As proteínas de transporte presentes nas membranas (ou simplesmente transportadores) estão envolvidas no transporte de íons, pequenas moléculas ou macromoléculas através de uma membrana biológica. São proteínas transmembranares integrais, ou seja, existem permanentemente na membrana através da qual transportam substâncias. As proteínas podem auxiliar no movimento de substâncias por difusão facilitada ou transporte ativo, e os dois principais tipos de proteínas envolvidas nesses transportes são, em geral, categorizados como canais ou transportadores.

Um transportador não está aberto simultaneamente nos ambientes extracelular e intracelular. Em contraste, um canal pode estar aberto a ambos os ambientes ao mesmo tempo, permitindo que os solutos que transporta possam se difundir sem interrupção. Os transportadores têm locais de interação com o ligante, mas os canais não se ligam às substâncias que transportam. Quando

um canal é aberto, milhões de íons podem passar através da membrana por segundo, mas apenas 100 a 1.000 moléculas tipicamente passam através de uma molécula transportadora ao mesmo tempo. Cada proteína transportadora é projetada para reconhecer apenas uma substância ou um grupo de substâncias muito semelhantes. Os canais iônicos podem ser classificados como acionados por ligante ou acionados por voltagem (voltagem-dependentes) e são frequentemente utilizados como alvo de ação dos fármacos por estarem presentes principalmente em neurônios e células musculares, como as células cardíacas.

- Os canais iônicos acionados por ligantes são também referidos como receptores ionotrópicos e são um grupo de proteínas que se abrem para permitir que íons como Na^+ , K^+ , Ca^{+2} e/ou Cl^- passem através da membrana em resposta à ligação de um mensageiro químico ligante, por exemplo, um neurotransmissor. Quando um neurônio pré-sináptico é excitado, libera o neurotransmissor das vesículas para a fenda sináptica. Esse neurotransmissor se liga, então, aos receptores localizados no neurônio pós-sináptico (geralmente esses receptores são canais iônicos), levando a uma alteração conformacional e resultando na abertura do canal, o que conduz a um fluxo de íons através da membrana celular. Isso, por sua vez, resulta quer numa despolarização, para uma resposta do receptor excitatório, quer numa hiperpolarização, para uma resposta inibidora.
- Os canais iônicos dependentes de voltagem são uma classe de proteínas

transmembranares que são abertas por mudanças no potencial da membrana elétrica próxima ao canal. O potencial da membrana altera a conformação das proteínas do canal, regulando sua abertura e seu fechamento. As membranas celulares são geralmente impermeáveis aos íons, que precisam difundir-se através dela (membrana plasmática) pelos canais iônicos. Eles têm um papel crucial em células excitáveis, como tecidos neuronais e musculares, permitindo uma despolarização rápida e coordenada em resposta à mudança de tensão de disparo. Encontrados ao longo do axônio e na sinapse, os canais de íons com voltagem direcional propagam **direcionalmente** os sinais elétricos. Os canais iônicos dependentes de voltagem são geralmente específicos aos íons – foram identificados canais específicos para os íons sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{+2}) e cloreto (Cl^-). A abertura e o fechamento dos canais são desencadeados pela alteração da concentração de íons e, por conseguinte, pelo gradiente de carga entre os lados da membrana celular.

3.2.3 Receptores

Os receptores são moléculas proteicas encontradas geralmente nas membranas plasmáticas das células, contudo os receptores de hormônios esteroides são encontrados no citoplasma das células. As moléculas capazes de interagir com esses receptores são chamadas de ligantes, e quando ocorre essa ligação os receptores se ativam e desencadeiam respostas celulares diversas. Entre os principais ligantes estão compostos sensíveis à luz, odores, ferormônios, hormônios e neurotransmissores. Os ligantes variam em tamanho, desde moléculas pequenas até proteínas grandes. Os receptores acoplados à proteína G estão envolvidos em muitas doenças e também são alvo de aproximadamente 40% de todos os medicamentos modernos.

Observação

A identificação da origem de uma doença e dos potenciais alvos de intervenção é o primeiro passo para a descoberta de um medicamento. São usadas várias abordagens diferentes para isso, como a estabilidade de ligação e a afinidade do alvo com o fármaco.

3.3 Classificação dos fármacos

Os fármacos podem ser classificados de acordo com o tipo de efeito causado ou como bloqueadores do efeito da biomolécula natural do organismo.

3.3.1 Agonista

O fármaco agonista é uma molécula que se liga a um receptor e o ativa para produzir uma resposta biológica. Os receptores podem ser ativados por agonistas endógenos (hormônios e neurotransmissores) ou por agonistas exógenos (como os fármacos), resultando em uma resposta biológica (efeito). Um agonista fisiológico é uma substância que produz as mesmas respostas biológicas, mas não se liga ao mesmo receptor do agonista endógeno. Os agonistas podem ser classificados em oito grupos distintos.

- Agonista endógeno: composto naturalmente produzido pelo organismo capaz de se ligar e ativar um receptor específico. Por exemplo, o agonista endógeno para os receptores de serotonina é a serotonina, e o agonista endógeno para os receptores adrenérgicos é a adrenalina.
- Superagonista: composto capaz de produzir uma resposta máxima maior do que a do agonista endógeno para o mesmo receptor, desenvolvendo uma eficácia superior a 100%. Isso não significa, necessariamente, que seja mais potente que o agonista endógeno, mas, sim, uma comparação da resposta máxima possível que pode ser produzida dentro da célula após a ligação do receptor.
- Agonistas completos: moléculas que se ligam (têm afinidade) e ativam um receptor, produzindo uma eficácia total nesse receptor. Um exemplo de fármaco que atua como um agonista total é o isoproterenol, que imita a ação da adrenalina nos adrenorreceptores; outro exemplo é a morfina, que imita as ações das endorfinas nos receptores opioides μ em todo o sistema nervoso central.
- Agonistas parciais: moléculas que também se ligam a um dado receptor e o ativam, mas têm apenas uma eficácia parcial no receptor relativamente a um agonista completo, mesmo na ocupação máxima desse receptor. Agentes como a buprenorfina são usados para tratar a dependência de opiáceos por essa razão, uma vez que produzem efeitos mais leves sobre o receptor opioide, com menor dependência e potencial de abuso.
- Agonista inverso: é um agente que se liga no mesmo local do receptor que o agonista endógeno, porém desencadeia efeitos contrários ao esperado. Os agonistas inversos exercem o efeito farmacológico oposto ao de um agonista do receptor, não é apenas uma ausência do efeito agonista, como visto com o antagonista. Um exemplo é o agonista inverso de canabinoides rimonabanto.
- Coagonista: é uma molécula que age em conjunto com o agonista para produzir o efeito desejado. A ativação do receptor de NMDA (receptor do neurotransmissor glutamato) requer a ligação de coagonistas como glicina e D-serina.
- Agonista irreversível: é um tipo de agonista que se liga permanentemente a um

receptor através da formação de ligações covalentes.

- Agonista seletivo: possui seletividade para um tipo específico de receptor. Um exemplo é a buspirona, um agonista seletivo do receptor de serotonina 5-HT_{1A}.

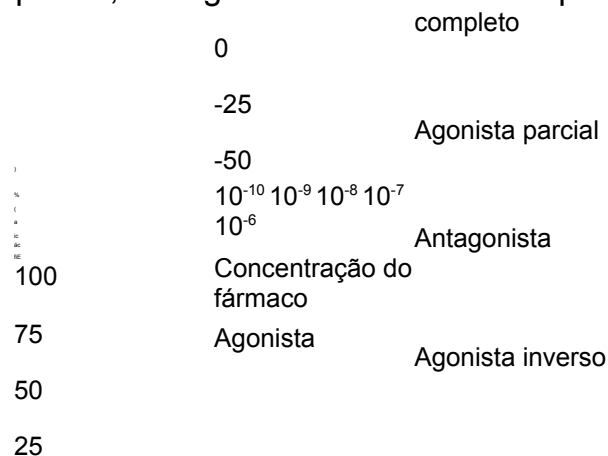


Figura 10 – Gráfico que demonstra a resposta (eficácia) para cada tipo de agonista

3.3.2 Antagonista

Um antagonista (às vezes chamado também de bloqueador) é um tipo de ligante de receptor ou fármaco que bloqueia ou impede respostas mediadas por agonistas. Exemplos incluem alfabloqueadores, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio.

Em Farmacologia, os antagonistas têm afinidade, mas sem eficácia, com os seus receptores específicos, e a sua ligação ao receptor irá atrapalhar a interação (a função) de um agonista (ou agonista inverso) nesses receptores. Os antagonistas medeiam os seus efeitos ligando-se ao sítio ativo ou a sítios alostéricos nos receptores, ou interagindo em locais de ligação únicos que normalmente não estão envolvidos na regulação biológica da atividade do receptor. A atividade antagonista pode ser reversível ou irreversível, dependendo da efetividade do complexo antagonista-receptor, o qual, por sua vez, depende da natureza da ligação antagonista-receptor. A maioria dos antagonistas atinge a sua potência ao competir com os

agonistas endógenos ou substratos endógenos em locais de ligação estruturalmente definidos nos receptores.

Observação

O antagonismo é um fenômeno em que a exposição a um químico

resulta na redução do efeito de outro químico.

3.4 Efeitos causados pelos fármacos

Quando administrados, os fármacos devem causar os efeitos esperados ou desejados, contudo, outros efeitos podem surgir concomitantemente. Alguns deles podem ser benéficos ao organismo, corrigindo alguma situação patológica, ou ter efeitos indesejados. Para tanto, convém estabelecer os tipos de efeitos que os fármacos podem provocar.

3.4.1 Índice terapêutico

O índice terapêutico, também referido como proporção terapêutica, é uma comparação da dose de fármaco que causa o efeito terapêutico com a dose que causa toxicidade. A janela terapêutica (janela de segurança) é o intervalo entre doses de fármaco que podem ser administradas para se ter o efeito desejado sem que com isso ocorram efeitos tóxicos, conseguindo, dessa forma, o maior benefício terapêutico sem resultar em efeitos secundários inaceitáveis ou toxicidade.

Classicamente, a janela terapêutica refere-se à proporção da dose de fármaco que causa efeitos adversos com uma incidência/gravidade incompatível com a indicação (por exemplo, dose tóxica em 50% dos indivíduos, DT50) à dose que leva ao efeito farmacológico desejado (por exemplo, dose eficaz em 50% dos indivíduos, DE50). Antigamente, a janela terapêutica era frequentemente determinada em animais como dose letal de um fármaco para 50% da população (DL50) dividida pela dose mínima efetiva para 50% da população (DE50).

Muitos fármacos podem apresentar toxicidades graves em doses subletais para humanos, e essas toxicidades limitam frequentemente a dose máxima de um medicamento. Um índice terapêutico mais elevado é preferível a um menor: um doente teria de tomar uma dose muito maior de tal fármaco para atingir o limiar tóxico do que a dose tomada para provocar o efeito terapêutico. Geralmente, um fármaco ou outro agente terapêutico com um índice terapêutico estreito (isto é, tendo pouca diferença entre doses tóxicas e terapêuticas) pode ter a sua dosagem ajustada de acordo com as medições dos níveis sanguíneos reais alcançados na pessoa que o toma. Isso pode ser conseguido através de protocolos terapêuticos de monitorização de fármacos (TDM), comumente recomendados, por exemplo, para uso no tratamento de distúrbios psiquiátricos com lítio (devido à sua estreita faixa terapêutica).

3.4.2 Reações adversas

Na Farmacologia, um efeito adverso é um efeito nocivo indesejável resultante de

uma medicação ou outra intervenção, como a cirurgia. Um efeito adverso pode ser designado como **efeito secundário** quando for diferente de outro principal ou terapêutico. Os efeitos adversos são por vezes referidos como **iatrogênicos** por serem gerados por um médico/tratamento; alguns efeitos adversos ocorrem apenas ao iniciar, aumentar ou descontinuar um tratamento. Atenção: se a reação indesejável resultar de uma dosagem ou procedimento inadequados ou incorretos, estaremos diante de um erro médico, e não de uma complicação.

O uso de um fármaco ou outra intervenção médica contraindicada pode aumentar o risco de efeitos adversos, os quais podem causar complicações de uma doença ou procedimento e afetar negativamente seu prognóstico. Também pode levar à não conformidade com um regime de tratamento. Os efeitos adversos de tratamentos médicos resultaram globalmente em 142.000 mortes em 2013, contra 94.000 mortes em 1990.

Os efeitos adversos podem ocorrer como um efeito colateral (ou secundário) de muitos efeitos terapêuticos dos fármacos, geralmente em função dos níveis de dosagem ou acúmulo do fármaco nos órgãos-alvo. Muitas vezes isso pode ser evitado por meio de uma farmacocinética cuidadosa e precisa. Esses efeitos são importantes na Farmacologia, devido ao uso amplo, e às vezes incontável, da automedicação. Assim, o uso responsável de fármacos torna-se uma questão de extrema importância.

Efeitos adversos também podem ser causados por interações medicamentosas. Isso geralmente ocorre quando os pacientes não informam seu médico e farmacêutico de todos os medicamentos que estão tomando, incluindo ervas e suplementos dietéticos. O fármaco pode interagir agonisticamente ou antagonisticamente (potenciar ou diminuir o efeito terapêutico pretendido), causando morbidade e mortalidade significativas.

A maioria dos fármacos tem uma grande lista de efeitos adversos não graves ou leves que não descartam o seu uso contínuo. Esses efeitos, que têm uma incidência muito variável de acordo com a sensibilidade individual, incluem náuseas, tonturas, diarreia, mal-estar, vômitos, cefaleias, dermatites, secura da boca etc. Muitos usuários podem não apresentar nenhum efeito adverso.

3.4.3 Tolerância

A tolerância aos fármacos é um conceito farmacológico que descreve a reação (efeito) reduzida dos pacientes a um medicamento após seu uso repetido. Aumentar a dosagem do fármaco pode restabelecer os efeitos, no entanto, também pode acelerar a tolerância, reduzindo ainda mais os efeitos desejados. A tolerância ao fármaco é um fator que contribui para o desenvolvimento da dependência de drogas.

As principais características da tolerância ao fármaco são reversíveis; a taxa depende do fármaco em particular, da dosagem e da frequência de utilização, ocorrendo um desenvolvimento

diferencial para diferentes efeitos do mesmo fármaco. A tolerância pode ser classificada de três formas distintas. Veja a seguir.

- Tolerância farmacodinâmica: ocorre quando a resposta celular a uma substância é reduzida com o uso repetido. Uma causa comum de tolerância farmacodinâmica são as altas concentrações de uma substância que se liga constantemente com o receptor, levando à dessensibilização. Outras possibilidades incluem uma redução da densidade de receptores (normalmente associada a agonistas de receptores) ou outros mecanismos que conduzem a alterações na taxa de disparo potencial de ação. Embora a maioria das ocorrências de tolerância farmacodinâmica ocorra após a exposição prolongada a um fármaco, podem ocorrer casos de tolerância aguda ou instantânea.
- Tolerância farmacocinética: refere-se à absorção, à distribuição, ao metabolismo e à excreção de fármacos. Todos os fármacos psicoativos são primeiramente absorvidos na corrente sanguínea, transportados pelo sangue para várias partes do corpo, incluindo o local de ação (distribuição), quebrados de alguma forma (metabolismo) e, em última instância, removidos do corpo (excreção). Todos esses fatores são determinantes para as propriedades farmacológicas cruciais de um fármaco, incluindo a sua potência, os efeitos secundários e a duração da ação. A tolerância farmacocinética (tolerância disposicional) ocorre devido ao fato de apenas uma quantidade diminuída da substância atingir o receptor, circunstância que pode ser causada por um aumento na indução das enzimas necessárias para a degradação do fármaco (isso é mais comumente visto com substâncias como etanol). Esse tipo de tolerância é mais evidente com a ingestão oral, já que outras vias de administração não apresentam o efeito de primeira passagem. A indução enzimática é parcialmente responsável pelo fenômeno de tolerância, no qual o uso repetido de um fármaco leva a uma redução do seu efeito.
- Tolerância comportamental: ocorre com o uso de certos medicamentos psicoativos nos quais a tolerância é um efeito comportamental, como o aumento da atividade motora pela metanfetamina. O mecanismo de tolerância comportamental ocorre quando as pessoas aprendem a superar ativamente as deficiências induzidas por drogas através da prática. A tolerância comportamental é muitas vezes dependente do contexto, o que significa que a tolerância depende do ambiente no qual o fármaco é administrado, e não da própria droga. A sensibilização comportamental descreve o fenômeno oposto.

3.4.4 Reações alérgicas

As reações alérgicas são pouco percebidas na primeira exposição a uma substância. A primeira exposição permite ao corpo criar anticorpos e células de linfócitos de memória para o antígeno (fármaco), no entanto os medicamentos muitas vezes contêm muitas substâncias diferentes, incluindo corantes, que podem causar reações alérgicas. Assim, um corante já presente num remédio administrado anteriormente pelo paciente pode causar uma reação alérgica na primeira administração de um fármaco. Por exemplo, uma pessoa que desenvolveu uma

alergia a um corante vermelho será alérgica a qualquer nova medicação que contenha tal corante.

Observe que a alergia a um fármaco é diferente de intolerância. Esta, que é frequentemente uma reação mediada, não imune, não depende da exposição prévia. A maioria das pessoas que acreditam ser alérgicas à aspirina está, na verdade, sofrendo de uma intolerância ao fármaco.

As alergias medicamentosas são atribuídas à **hipersensibilidade aos fármacos**, também conhecida como sintomas ou sinais objetivamente reproduzíveis, iniciados pela exposição a um fármaco numa dose normalmente tolerada por pessoas não hipersensíveis. As reações de hipersensibilidade aos fármacos são os mediadores de uma alergia a fármacos.

Existem dois mecanismos para que uma alergia a fármacos ocorra: mediada por IgE (imunoglobulina E) ou não IgE. Em reações mediadas por IgE, os alérgenos de fármacos ligam-se a anticorpos IgE, que são ligados a mastócitos e basófilos, resultando em reticulação de IgE, ativação celular e liberação de mediadores como a histamina.

3.4.5 Idiossincrasia

Os efeitos dos fármacos idiossincráticos, também conhecidos como reações de tipo B, são reações que ocorrem raramente e imprevisivelmente na população (esse caso não deve ser confundido com a idiopatia, que implica que a causa não é conhecida). Frequentemente ocorrem com a exposição a novos fármacos, uma vez que estes não foram totalmente testados e não se descobriu a gama completa de possíveis efeitos secundários. Eles também podem ser listados como uma reação adversa ao medicamento, mas são extremamente raros.

Nas reações adversas de medicamentos que envolvem overdoses, o efeito tóxico é simplesmente uma extensão do efeito farmacológico (reações adversas a medicamento Tipo A). Entretanto, os sintomas clínicos de reações idiossincráticas (reações adversas a medicamentos Tipo B) são diferentes do efeito farmacológico do fármaco. O mecanismo proposto para a maioria das reações idiossincráticas de medicamentos é a toxicidade imunomediada. Para criar uma resposta imunitária, deve estar presente uma molécula estranha à qual os anticorpos possam ligar-se (isto é, o antigênio) e existir dano celular. Muitas vezes, os fármacos não são imunogênicos porque são demasiado pequenos para induzir resposta imunitária. No entanto, um fármaco poderá causar uma resposta imune se for capaz de se ligar a uma molécula maior. Alguns fármacos, como a penicilina, ligam-se avidamente às proteínas; outros devem ser bioativados em um composto tóxico, que, por sua vez, se ligará a proteínas. O segundo critério de dano celular pode vir de um fármaco tóxico ou de uma lesão ou infecção, que irão sensibilizar o sistema imunitário e causar uma resposta.

Observação

Idiossincrasia geralmente é utilizado para se referir a uma característica incomum intrínseca ou a um hábito estranho. O termo é frequentemente usado para expressar excentricidade ou peculiaridade.

Saiba mais

Sobre Farmacologia, uma obra que aborda conceitos preliminares é Farmacologia Básica e Clínica, de Katzun:

KATZUN, B. G. Farmacologia básica e clínica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2013.

4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamentosa é uma situação em que uma substância (normalmente outro fármaco) afeta a atividade de um fármaco quando ambos são administrados em conjunto. Essa ação pode potencializar o efeito da droga (ação sinérgica), reduzi-lo (ação antagônica) ou, ainda, produzir um novo efeito. Tipicamente, interações medicamentosas levam em consideração interação fármaco-fármaco, entretanto também podem existir interações entre fármacos e alimentos (interações fármaco-alimento), bem como entre fármacos e plantas Medicinais ou ervas (interações fármaco-planta).

4.1 Interações fármaco-fármaco

As interações medicamentosas são de grande importância prática para a Medicina. Se um usuário tomar dois fármacos e um deles aumentar o efeito do outro, será possível que ocorra uma superdosagem. A interação dos dois fármacos também pode aumentar o risco de ocorrerem efeitos adversos. Em contrapartida, se a ação de um fármaco for reduzida, poderá deixar de ter qualquer utilização terapêutica devido a uma dosagem inferior.

Não obstante o exposto, ocasionalmente essas interações podem ser utilizadas em benefício do usuário, para obter um efeito terapêutico melhorado. Exemplos disso incluem o uso de codeína com paracetamol para aumentar o efeito analgésico; ou a combinação de ácido clavulânico com amoxicilina para eliminar a resistência bacteriana ao antibiótico. Deve-se também lembrar que há interações que, do ponto de vista teórico, podem ocorrer, mas na prática clínica não têm repercussões

importantes. O risco de aparecimento de uma interação farmacológica é grande devido ao uso concomitante de muitas medicações (polifármacia): por exemplo, mais de um terço (36%) dos idosos nos EUA usa regularmente 5 ou mais medicamentos ou suplementos e 15% estão potencialmente em risco.

Também é possível que as interações medicamentosas ocorram fora de um organismo antes da administração. Isso pode ocorrer quando dois fármacos são misturados, por exemplo, numa solução salina antes da injeção intravenosa. Alguns exemplos clássicos desse tipo de interação incluem tiopentona e suxametônio, que não devem ser colocados na mesma seringa, assim como benzilpenicilina e heparina.

As interações medicamentosas podem ser o resultado de situações envolvendo a farmacocinética ou a farmacodinâmica. As interações causadas por farmacocinética podem incluir alterações quanto a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco. No entanto, as interações

medicamentosas podem ser o resultado das propriedades farmacodinâmicas do fármaco, por exemplo, a coadministração de um antagonista de receptor e de um agonista para o mesmo receptor.

4.1.1 Interações de sinergia e antagonismo

Quando a interação provoca um aumento nos efeitos de um ou ambos os fármacos, a interação é chamada sinérgica. Assim, uma sinergia aditiva ocorre quando o efeito final é igual à soma dos efeitos dos dois fármacos (embora alguns autores argumentem que essa não é uma verdadeira sinergia). Quando o efeito final é muito maior do que a soma dos dois efeitos, dá-se o nome de sinergia reforçada. O efeito oposto à sinergia é denominado antagonismo: dois fármacos são antagônicos quando a sua interação provoca uma diminuição dos efeitos de um ou ambos.

Tanto a sinergia como o antagonismo podem ocorrer durante diferentes fases da interação de um fármaco com um organismo, tendo cada efeito um nome diferente. Por exemplo, quando a sinergia ocorre na fase do receptor celular, fala-se em agonismo, e as substâncias envolvidas são denominadas agonistas; por outro lado, no caso do antagonismo, as substâncias envolvidas são conhecidas como agonistas inversos. As diferentes respostas de um receptor à ação de um fármaco resultam numa série de classificações, tais como “agonista parcial”, “agonista competitivo”, etc., e esses conceitos têm aplicações fundamentais na farmacodinâmica de tais interações.

4.1.2 Interações medicamentosas farmacodinâmicas

Uma interação medicamentosa farmacodinâmica ocorre quando há alteração no efeito esperado dos fármacos coadministrados. Em razão da grande variedade de modos de ação que existem e do fato de que muitos fármacos podem causar seu efeito através de muitos mecanismos diferentes, tais mudanças são

extraordinariamente difíceis de serem classificadas. Essa ampla diversidade também significa que, em todos os casos, exceto os mais óbvios, é importante investigar e compreender esses mecanismos.

As interações farmacodinâmicas podem ocorrer diferentes formas, observe.

- Receptores farmacológicos: as interações nos receptores são mais facilmente definidas e comuns. Do ponto de vista farmacodinâmico, as interações podem ocorrer entre dois fármacos:
 - agonistas puros: se eles se ligarem no mesmo sítio do receptor;
 - agonistas parciais: ligam-se a um dos sítios secundários do receptor;
 - antagonistas: se eles se ligarem diretamente ao mesmo sítio do receptor, mas seu efeito for oposto ao do fármaco principal (nesse caso, pode se tratar de antagonista competitivo ou antagonista não competitivo).
- Mecanismos de transdução de sinal: são processos moleculares que começam após a interação do fármaco com o receptor. Por exemplo, sabe-se que a hipoglicemia num organismo produz uma liberação de catecolaminas, que desencadeiam mecanismos de compensação, aumentando,

assim, os níveis de glicose no sangue. A liberação de catecolaminas também desencadeia uma série de sintomas, o que permite ao organismo reconhecer o que está acontecendo. Se um paciente estiver tomando um fármaco como a insulina, que reduz a glicemia, e também estiver tomando outro medicamento como certos betabloqueadores para doenças cardíacas, os betabloqueadores atuarão para bloquear os receptores de adrenalina; isso irá impedir a reação desencadeada pelas catecolaminas no episódio hipoglicêmico.

- Sistemas fisiológicos antagônicos: imagine um fármaco A que age sobre um determinado órgão e cujo efeito aumenta com concentrações crescentes de substância fisiológica endógena X no organismo. Agora imagine um fármaco B que atua sobre um outro órgão que aumenta a quantidade de substância X. Caso ambos os fármacos sejam tomados simultaneamente, é possível que o fármaco A possa causar uma reação adversa no organismo, pois seu efeito será indiretamente aumentado pela ação do fármaco B. Um exemplo desse tipo de interação é o uso concomitante de digoxina e furosemida: o primeiro age sobre as fibras cardíacas, e seu efeito é intensificado por níveis baixos de potássio (K^+) no plasma sanguíneo; já a furosemida é um diurético que diminui a pressão arterial, mas favorece a perda de K^+ . Tal interação pode levar a hipocalcemia (baixos níveis de potássio no sangue), aumentando a toxicidade da digoxina.

4.1.3 Interações medicamentosas farmacocinéticas

As modificações no efeito de um fármaco podem ser causadas por diferenças quanto a absorção, transporte, distribuição, metabolização ou excreção de um ou ambos os fármacos em comparação com o comportamento esperado de cada um quando ingerido separadamente. Essas alterações ocorrem basicamente por causa de modificações na concentração sanguínea dos fármacos.

- Absorção: alguns fármacos, como os agentes procinéticos, aumentam a velocidade com que uma substância passa através dos intestinos, levando a um aumento na biodisponibilidade; o oposto se dá com fármacos que diminuem a motilidade intestinal.
- Transporte e distribuição: o principal mecanismo de interação é a competição pelo transporte de proteínas plasmáticas. Nesses casos, o fármaco que chega primeiro liga-se à proteína plasmática, deixando o outro fármaco dissolvido no plasma, modificando a sua concentração. O organismo tem mecanismos para neutralizar essas situações (por exemplo, aumentando a depuração plasmática), o que significa que não costumam ser clinicamente relevantes. No entanto, essas situações devem ser levadas em conta quando o sistema renal está comprometido e há outros problemas associados.
- Metabolização (biotransformação): o principal sistema hepático de metabolização de fármacos é o citocromo P450. Esse sistema multienzimático pode ser inibido (inibidores enzimáticos) ou induzido (indutores enzimáticos) por muitos fármacos, e, por se tratar do principal sistema de metabolização, tais alterações interferem no metabolismo geral dos outros fármacos. Vale destacar que a maioria das interações medicamentosas se dá por esse mecanismo.

Quadro 2 – Fármacos indutores e inibidores enzimáticos que atuam no citocromo P450 hepático e com alta probabilidade de interação medicamentosa na metabolização

Barbitúricos Carbamazepina Primidona Fenitoína Rifamicina Rifabutina Troglitazona Griseofulvina	Omeprazol Quinolonas: ciprofloxacina Amiodarona Conazóis: fluconazol Fluoxetina Cimetidina Quinidina Verapamil Ritonavir Clarithromicina
--	---

- Excreção renal: apenas a fração livre de um fármaco que está dissolvido no plasma sanguíneo pode ser removida através do rim, portanto os fármacos que estão fortemente ligados às proteínas não estão disponíveis para a excreção renal. No rim, a excreção de fármacos passa pelas mesmas fases de qualquer outro soluto orgânico: filtração passiva, reabsorção e secreção ativa. Nessa última fase, como o próprio nome indica, a secreção é um processo ativo que está relacionado à saturabilidade da molécula transportada e à competição entre substratos. Portanto, é na secreção ativa que as interações entre fármacos podem ocorrer nos rins. Vale ressaltar que o processo de filtração depende de vários fatores, como o pH da urina: foi demonstrado que os fármacos que atuam como bases fracas, por exemplo, têm sua excreção estimulada pela maior acidez do pH da urina; o inverso se dá com os ácidos fracos. Esse mecanismo é de grande utilidade para tratar intoxicações (tornando a urina mais ácida ou mais alcalina) e também é usado por alguns medicamentos e produtos à base de plantas para produzir seu efeito interativo.

4.2 Interações fármaco-nutrientes

As interações fármaco-nutrientes são muito comuns e podem levar à potencialização ou à diminuição dos efeitos dos medicamentos. Um exemplo clássico desse tipo de interação é a ingestão de medicamentos antidepressivos (como os inibidores da monoamina oxidase) e de alimentos contendo tiramina (alimentos fermentados, como queijos). Esses inibidores favorecem a absorção da tiramina (que é utilizada pelo organismo para produção de adrenalina), então, com os níveis aumentados de adrenalina, pode ocorrer uma situação de emergência médica chamada de crise hipertensiva. Esse tipo de interação pode ocorrer por má utilização acidental ou por falta de conhecimento sobre os ingredientes ativos.

Resumo

A Farmacologia pode ser estudada por meio de dois ramos principais, a Farmacocinética e a Farmacodinâmica.

A Farmacocinética trata do caminho que o medicamento faz no organismo. Não é o estudo do seu mecanismo de ação, mas das etapas pelas quais a droga passa, desde a administração até a excreção (absorção, distribuição, biotransformação e excreção). Uma doença pode modificar as propriedades farmacocinéticas de uma droga por alterar sua

absorção para a circulação sistêmica e/ou sua distribuição.

A Farmacodinâmica se volta para como a droga age no organismo, estudando os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e dos seus mecanismos de ação. Para isso, são utilizados conceitos básicos de Fisiologia, Bioquímica, Biologia Celular e Molecular, Microbiologia, Imunologia, Genética e Patologia. Trata-se de uma área peculiar porque concentra sua atenção nas características dos fármacos.

Os fármacos podem ser classificados de acordo com o tipo de efeito causado ou como bloqueador do efeito da biomolécula natural do organismo.

- Agonista endógeno: composto naturalmente produzido pelo organismo que é capaz de se ligar a um receptor específico e ativá-lo.
 - Superagonista: composto que é capaz de produzir uma resposta máxima maior que o agonista endógeno para o mesmo receptor e, assim, tem uma eficácia superior a 100%.
 - Agonista completo: molécula que se liga (tem afinidade) com um receptor e o ativa, produzindo uma eficácia total nesse receptor.
 - Agonista parcial: molécula que também se liga a um dado receptor e o ativa, mas tem, se comparada a um agonista completo, apenas uma eficácia parcial no receptor, mesmo na ocupação máxima do receptor.
 - Agonista inverso: agente que se liga no mesmo local do receptor que o agonista endógeno, porém desencadeia efeitos contrários ao esperado.
 - Coagonista: molécula que age em conjunto com o agonista para produzir o efeito desejado.
 - Agonista irreversível: tipo de agonista que se liga permanentemente a um receptor através da formação de ligações covalentes.
-
- Agonista seletivo: possui seletividade para um tipo específico de receptor.
 - Antagonista: tipo de ligante de receptor ou fármaco que bloqueia ou impede respostas mediadas por agonistas. Algumas vezes é chamado

de bloqueador.

A interação medicamentosa se dá quando uma substância (normalmente outro fármaco) afeta a atividade de um fármaco, tendo sido ambos administrados em conjunto.

Exercícios

Questão 1. (FUNIVERSA, 2012) Com relação aos conceitos gerais da Farmacologia, assinale a alternativa correta:

- A) A Farmacocinética é o ramo da Farmacologia que estuda as modificações que o organismo exerce sobre um fármaco.
 - B) A Farmacodinâmica é o ramo da Farmacologia que estuda a velocidade de atuação de fármacos no organismo.
 - C) A Toxicologia é o ramo da Farmacologia que estuda especificamente a ação de toxinas no organismo.
 - D) Toda droga pode ser considerada também um fármaco, desde que utilizada na dose correta.
 - E) Cápsulas, drágeas, géis e injeções são exemplos de formas farmacêuticas sólidas.
- Resposta correta: alternativa A.

Análise das alternativas

A) Alternativa correta.

Justificativa: a Farmacocinética abrange a relação entre a entrada do fármaco no organismo, que depende de fatores ajustáveis como dose, forma farmacêutica, frequência e via de administração, e a concentração alcançada com o tempo, que abrange os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Dessa forma, a prescrição medicamentosa abrange dose, via de administração e intervalos (que são calculados em função do tempo de eliminação).

B) Alternativa incorreta.

Justificativa: a Farmacodinâmica estuda local de ação, mecanismo de ação, ações e efeitos, efeitos terapêuticos e efeitos tóxicos de uma droga.

C) Alternativa incorreta.

Justificativa: a Toxicologia é uma área próxima da Farmacologia; é a ciência que estuda os agentes tóxicos.

D) Alternativa incorreta.

Justificativa: o conceito de droga é definido, atualmente, como qualquer substância capaz de modificar a função dos organismos vivos, resultando em mudanças fisiológicas ou de comportamento. Assim, a droga consiste em qualquer substância química que possui a capacidade de produzir efeito farmacológico (ou seja, que provoque alterações funcionais ou somáticas). Se essas alterações forem benéficas, poderemos denominar fármaco, droga-medimento ou apenas medicamento; se forem maléficas, denominaremos tóxico ou droga-tóxico.

E) Alternativa incorreta.

Justificativa: a injeção é um exemplo de forma farmacêutica líquida, e os géis são semissólidos.

Questão 2. (EBSERH, 2013) Interação farmacológica ou interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico do ambiente. Com relação às interações medicamentosas e suas implicações na clínica, assinale a alternativa correta:

A) Ciprofloxacino é indicado para mulheres com infecção urinária que utilizam concomitantemente anticoncepcionais orais à base de etinilestradiol por não interferir na eficácia anticoncepcional.

B) Para substituir o tratamento à base de um IMAO (inibidor da monoamina oxidase), deve-se iniciar o uso de fluoxetina logo após interromper o IMAO, para evitar uma crise depressiva.

C) Pacientes que fazem uso de metronidazol devem ser orientados a não ingerir bebida alcoólica, para evitar toxicidade etílica de modo semelhante ao dissulfiram.

D) Suco de frutas cítricas, como a laranja, pode reduzir o efeito do sulfato ferroso, por diminuir a absorção de ferro pelo organismo.

E) O captopril, assim como o enalapril, pode ser ingerido junto com alimentos, sem que haja comprometimento da biodisponibilidade do fármaco.

Resolução desta questão na plataforma.

